

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：16101

研究種目：奨励研究

研究期間：2022～2022

課題番号：22H04323

研究課題名 大規模医療情報データベースを用いた化学療法に伴う末梢神経障害予防薬の探索

研究代表者

新田 綾香 (NITTA, Ayaka)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000円

研究成果の概要：オキサリプラチン、パクリタキセルに対するHMG-CoA還元酵素阻害剤併用の影響について、データベースを用いて、抗がん剤投与後の末梢神経障害の発現・全生存期間を指標に解析した。スタチンが投与されている患者は、多くの疫学研究において末梢神経障害リスクを複数保有している可能性が指摘されているが、非スタチン併用群と比較して末梢神経障害の発現頻度の増加は認められず、生存期間も有意な短縮は示されなかった。以上から、末梢神経障害の高リスク群において末梢神経症状を抑制していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤誘発性末梢神経障害の機序は未だ不明な点が多く、有効な治療標的も不足している。よって、新規薬剤を開発すること、その薬理作用の詳細な機序を明らかにすることで治療に有効な標的を探索することを目的に、市場化された薬剤の中から抗がん剤誘発性末梢神経障害抑制作用を有する新たな薬剤の探索を行った。薬剤の探索のみならず新規薬理作用標的の導出に向けた基礎的知見の集積は、本有害事象克服に向けた新たなアプローチとなることが期待される。

研究分野：医療薬学

キーワード：データベース解析 ドラッグリポジショニング 育薬 抗がん剤関連有害事象

## 1. 研究の目的

がん化学療法が発展し長期生存が可能となった現在、がん患者における課題の一つは抗がん剤治療に伴う各種有害事象のコントロールである。抗がん剤誘発性末梢神経障害(CIPN)は、悪心嘔吐や下痢などに次いで発症率の高い有害事象であるにもかかわらず、有効な治療法はなく対症療法で対応するしかない。神経障害は抗がん剤の累積投与依存的に不可逆性となり、歩行などの運動機能が障害されるため、がん患者のQoL低下の一因となっている。特に白金系抗がん剤オキサリプラチンやタキサン系抗がん剤パクリタキセルは、種々の固形腫瘍に対するキードラッグであるため、多くのがん患者が使用する。年々、がんサバイバーが増加していることを鑑みるとCIPNに対する支持療法薬開発は社会的急務である。

トランスレーショナルリサーチにおける課題の一つに、ヒトにおける有効性の担保がある。これまでもCIPNに対する新規治療薬開発は進められているが、多くが臨床試験における有効性の欠如や予期せぬ有害事象の発現によってドロップアウトしている。そのため、前臨床段階において開発する薬剤にはヒト有効性の予測が必要である。レセプトや有害事象報告など医療に関連した各種情報には投与された薬剤情報が含まれており、それらを活用することで疾患に対する薬剤の有効性を検討し新規薬剤として開発をする試みが進められている。臨床使用されている薬剤は新薬開発に要する時間の短縮化が望め、かつ安全性・体内動態情報が既知であるため、ヒトへの効果や有害事象を予測しやすい。

本研究では、大規模医療情報を活用し、既存承認薬のCIPNに対する有効性および安全性を検討することでCIPN支持療法薬確立を見据えた基礎的知見を集積することを目的とした。

## 2. 研究成果

JMDC Claims Databaseを用いて、oxaliplatinまたはpaclitaxelが使用された18歳以上の症例を対象に、HGM-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)使用が抗がん剤治療後の末梢神経障害の発現・全生存期間へ及ぼす影響を検討した。2005-2020年に集積されたレセプトデータから、神経障害未発症と定義したoxaliplatin、paclitaxel処方症例を抽出した。抽出患者のうち、本邦で承認されているatorvastatin、fluvastatin、pitavastatin、pravastatin、rosuvastatin、またはsimvastatinいずれかの処方の有無によって非スタチン群とスタチン群の2群に割り当てた。解析した症例の背景として、非スタチン群と比較してスタチン群において男性の割合が高く、合併症(糖尿病・高血圧・脳卒中)の保有率が高かった。スタチン群における抗がん剤治療開始後の末梢神経障害発現率は非スタチン群と比較して有意な増加は認められなかった。また、全生存期間はスタチンの併用によって短縮されなかった。末梢神経障害の発現には性差がある可能性が指摘されており、がん種によって抗がん剤の投与量が異なるため、両評価項目について性別およびがん種毎の影響を解析したところ、paclitaxel処方歴がある女性において、スタチン群における末梢神経障害発現率は非スタチン群と比較して増加した。また、膵がんの患者では、スタチンの併用によって末梢神経障害の発現率が増加した。

スタチン使用患者は糖尿病や高血圧、脳卒中等の神経障害の増悪・誘発に関連した合併症を有しているが、抗がん剤治療後の末梢神経障害の増悪は認められなかったことを踏まえると、スタチンはoxaliplatinおよびpaclitaxel使用患者における末梢神経障害発現抑制に寄与している可能性がある。スタチンは脂質異常値を是正する以外にも多くの薬理作用を有することが知られており、新規CIPN支持療法薬として有用な開発標的となり得ることが示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相澤風花, 岡林亜美, 森山大嗣, 園田悠平, 高橋志門, 新田綾香, 合田光寛, 八木健太, 新村貴博, 座間味義人, 石澤有紀, 石澤啓介
2. 発表標題 スタチンの pleiotropic effects: 抗がん剤誘発性末梢神経障害抑制作用の検討
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------